

Alla Fondazione Camillo Golgi  
Via Gramsci 17  
25122 Brescia

## **INFORMAZIONI SUL PROGETTO**

### **Titolo del progetto**

**Titolo del progetto:**

**I sensori di movimento come strumento per la definizione della risposta terapeutica e come nuova misura di outcome nella Poliradicolonevrite Infiammatoria Cronica Demyelinizzante (CIDP): studio pilota di correlazione con biomarkers infiammatori**

**Descrizione della ricerca (Premessa, razionale della proposta, metodologia utilizzata, risultati attesi )**

#### **Descrizione della ricerca**

##### **Premessa**

La poliradicolonevrite infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP) è una malattia cronica ed invalidante che colpisce il sistema nervoso periferico (1,2).

La CIDP è considerata una malattia rara con una prevalenza stimata che va da 0,8 a 8,9 casi su 100.000 soggetti a seconda delle aree geografiche prese in considerazione (3,4). In Italia la prevalenza stimata è di circa 3-4 casi su 10000 soggetti mentre l'incidenza annuale è di circa 0.4 casi su 100000 (5).

La CIDP può insorgere a qualsiasi età anche se nella maggior parte delle casistiche l'età media di esordio è intorno ai 40-50 anni (1-4). Vi è un generale consenso nella comunità scientifica sul fatto che la CIDP sia una patologia immuno-mediata che colpisce principalmente la mielina a livello del sistema nervoso periferico. Tuttavia, il bersaglio specifico della risposta immunitaria aberrante è raramente identificato (6,7).

A livello clinico, la CIDP presenta un fenotipo tipico e diverse varianti, queste ultime in passato classificate come forme atipiche e recentemente distinte come entità cliniche caratterizzate (8). La forma tipica di CIDP coinvolge i nervi sensitivi e motori in maniera simmetrica e lunghezza dipendente, determinando difficoltà nel movimento in oltre il 94% dei pazienti e alterazioni della sensibilità superficiale profonda in oltre l'80% mentre una compromissione autonoma è rara. Circa l'80% dei pazienti con CIDP mostra un quadro clinico tipico, il restante 20% presenta delle varianti cliniche.

Tra queste, la più comune è la sindrome di Lewis-Sumner (o "multifocal CIDP"), una mononeuropatia multifocale multipla che colpisce prevalentemente gli arti superiori in maniera asimmetrica (2). Esiste, inoltre, una forma di CIDP simmetrica ma prevalentemente distale chiamata "DADS" (Distal Acquired Demyelinating Symmetrical Neuropathy) e sono più raramente descritte forme di CIDP puramente motoria, puramente sensitiva o focale a seconda dei tronchi nervosi prevalentemente colpiti (7,8).

Nel complesso, la CIDP è una patologia invalidante: oltre il 50% dei pazienti nel corso della malattia giunge all'incapacità di camminare senza supporto e circa il 10% diventa gravemente disabile o muore a causa della malattia (3).

Tuttavia, nel corso degli anni si è assistito al progressivo sviluppo di terapie specifiche.

Secondo le recenti linee guida pubblicate dell'European Joint Task nel 2021, il trattamento di prima linea della CIDP prevede tre tipi di terapie: corticosteroidi, plasmaferesi e immunoglobuline per via

endovenosa (Ig IV) (8,10-12).

Poiché, da un lato, la plasmateresi presenta limitazioni in termini di disponibilità di Centri in grado di eseguire la procedura e di problematiche logistiche per il paziente, dall'altro i corticosteroidi nel lungo termine causano effetti collaterali che non permettono un trattamento prolungato nel tempo, nella pratica clinica si tende a preferire in prima battuta la somministrazione di Ig IV nella fase di induzione di trattamento (8,13).

I primi trials clinici sull'utilizzo di Ig IV come trattamento per la CIDP risalgono agli anni '90 anche se, all'epoca, per l'assenza di definiti criteri diagnostici e l'eterogeneità della popolazione studiata, i risultati di quegli studi sono stati contrastanti (14,15).

Con il definirsi delle linee guida diagnostiche dell'European Joint Task, nel 2008 è stato pubblicato il trial randomizzato ICE su una popolazione di 117 pazienti che ha mostrato il netto beneficio nei pazienti trattati con Ig IV rispetto ai soggetti trattati con placebo (16). Tali risultati sono stati poi confermati dai successivi trials in open PRISMA e PRISM e da studi osservazionali multicentrici (17,18).

Ad oggi, la somministrazione di Ig IV è approvata nella fase di induzione di remissione di malattia alla posologia di 2g/kg (8). Prima di determinare l'assenza di risposta terapeutica al trattamento con Ig IV, l'European Task Force suggerisce di ripetere da 2 a 5 cicli alla posologia di 1 g/kg ogni 3 settimane o, in alternativa, un secondo ciclo alla posologia di 2 g/kg (8).

L'efficacia della terapia con Ig IV ha portato al suo utilizzo nel lungo termine in molti pazienti.

Il trattamento ha una latenza media di azione di circa 5-15 giorni, raggiungendo il picco di concentrazione massima in circa 21 giorni (19). L'emivita plasmatica è di circa 26 giorni, garantendo solitamente un'efficacia di trattamento di almeno 40-60 giorni, dopo i quali si assiste ad un brusco calo delle Ig circolanti (19).

Negli ultimi anni, il trattamento con formulazioni sottocute di Immunoglobuline (Ig SC) ha suscitato particolare interesse per la possibilità di assicurare ai pazienti una "home-therapy" di mantenimento e migliorare la loro qualità di vita (8,22).

La posologia totale annuale è solitamente sovrapponibile a quella delle Ig IV con somministrazioni che, nella maggior parte dei casi, sono a cadenza bisettimanale o settimanale (8).

Nella pratica clinica questa strategia terapeutica ha comportato una maggiore stabilizzazione clinica poiché i livelli serici di immunoglobuline si mantengono costanti nel tempo (22).

Non vi sono evidenze in termini di maggiore efficacia terapeutica delle Ig SC rispetto alle Ig IV e lo switch dalla formulazione IV a quella SC è spesso dettata dalla frequenza dei cicli IV (ad esempio necessità di cicli molto ravvicinati per controllare la sintomatologia) e dalla preferenza del paziente (8,23).

Sull'utilizzo di Ig SC nella fase di induzione i dati sono scarsi. Un singolo studio randomizzato su 20 pazienti ha confrontato Ig SC e Ig IV evidenziando una risposta clinica sovrapponibile, tuttavia più rapida nei pazienti trattati con Ig IV (24).

Le esperienze maturate nel tempo con il trattamento con Ig IV hanno evidenziato la necessità sempre più urgente di "personalizzare" il regime terapeutico (dosaggio, durata, frequenza) e di individuare più precise misure di outcome e di efficacia terapeutica in ragione dell'evidente variabilità di risposta in termini sia quantitativi che qualitativi nei diversi pazienti trattati.

Ad esempio, un recente studio controllato randomizzato ha mostrato un range temporale variabile tra i 2 e i 12 mesi perché si manifesti un peggioramento dopo sospensione della terapia cronica con Ig IV con un valore mediano di 4,5 mesi (13,20).

Tali risultati confermano come sia necessario modulare in maniera personalizzata la "distanza temporale" tra i cicli terapeutici poiché l'adozione di uno schema standardizzato può condurre al fenomeno dell'"over-treatment", ovvero alla somministrazione di cicli ravvicinati di Ig IV a dosaggio pieno, tipicamente ogni 2-3 mesi, anche in soggetti che non ne hanno stretta necessità.

Considerando che il costo medio della terapia con Ig IV si attesta intorno ai 6000 Euro per ciclo, il fenomeno dell'"over-treatment" rappresenta un problema non solo clinico ma anche farmaco-economico poiché espone i pazienti a un maggior rischio di effetti collaterali e comporta un incremento dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale (21).

Allo stesso modo, anche per il trattamento con Ig SC si pone la necessità di stabilire una posologia personalizzata che permetta di ottenere una risposta clinica sostenuta evitando fenomeni di "over-

treatment”.

La recente penuria di Immunoglobulina Umana Normale sul mercato ha reso ancora più urgente l'ottimizzazione e la personalizzazione dei trattamenti terapeutici.

La personalizzazione del trattamento richiede l'utilizzo di robuste misure di outcome che permettano una valutazione oggettiva e ben definita della risposta al trattamento.

La valutazione della risposta alla terapia non è solo fondamentale per calibrare il miglior approccio terapeutico per il paziente ma rappresenta anche uno dei criteri di supporto per confermare la diagnosi di CIDP (8).

Ad oggi, la risposta clinica alla terapia nei pazienti affetti da CIDP viene definita dall'evidenza di un miglioramento in almeno una delle scale cliniche di disabilità (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment - **INCAT**- Disability Score o Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale - **I-RODS**) e in una delle scale di impairment motorio (**MRC sum score**, **valutazione della grip strength**) validate per la CIDP (8).

Tali scale cliniche hanno mostrato diverse limitazioni (26,27). Innanzitutto, si tratta di scale “generalì” che non permettono di correlare la modificazione di un dato metrico con una chiara modificazione clinica dell'attività di malattia (26,27). Questo gap interpretativo può essere determinato da incoerenze nella definizione di “risposta al trattamento” e potenzialmente riflettersi in un significativo effetto placebo durante i trials clinici (28).

Inoltre, non è ancora stabilito in letteratura un cut-off che in maniera univoca definisca la risposta al trattamento come chiaramente risulta dalla variabilità dei disegni di studio di recenti trials clinici pubblicati (8).

Per valutare le fluttuazioni legate al trattamento (TRFs), un recente studio osservazionale (GRIPPER study) ha analizzato le TRFs durante il trattamento con Ig IV applicando la misurazione quotidiana a domicilio della “grip strength” per individuare i pazienti “frequent fluctuators” e proponendo un cut-off  $\geq 10\%$  di variazione nella “grip strength” per definire le fluttuazioni clinicamente significative (25). Tuttavia, questo studio si è focalizzato solo sugli arti superiori per cui i risultati sono difficilmente applicabili alla maggior parte dei pazienti che solitamente presentano un prevalente coinvolgimento degli arti inferiori o una presentazione multifocale (25).

Alla luce di queste considerazioni, vi è accordo a livello internazionale sulla necessità di misure di outcome più affidabili e più sensibili che permettano di cogliere in maniera univoca variazioni cliniche e di adeguare la terapia in base alla reale risposta terapeutica, soprattutto in funzione dei numerosi trials clinici in partenza nei prossimi anni (27).

Le misure cliniche di outcome sono tanto più efficaci quanto più possono essere correlate con marcatori bio-umorali di attività di malattia.

Tra quelli recentemente proposti vi sono citochine implicate nei processi infiammatori (tra cui TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL10, IL12, IL15 ed IL 17) e markers di danno neuronale (catene leggere dei neurofilamenti sierici, NfL) (29-30).

Tuttavia, il ruolo di tali biomarkers nel definire l'andamento clinico e nelle decisioni terapeutiche è ancora ampiamente dibattuto (17).

### **Razionale della proposta**

Alla luce di quanto descritto in premessa, l'utilizzo di misure di outcome non adeguate è da considerarsi la prima causa di fallimento di trials clinici. La scarsa sensibilità delle misure utilizzate richiede il reclutamento di un maggiore “sample size” con il rischio che gli obiettivi primari non vengano raggiunti.

Considerando la rarità della CIDP, tali limitazioni rischiano di compromettere lo sviluppo futuro di nuove terapie, rendendo necessario implementare nuove misure di outcome più efficaci e sensibili nel descrivere i cambiamenti clinici nei pazienti.

Sul versante della pratica clinica, vi è oggi la stringente necessità di migliorare la gestione terapeutica dei pazienti con CIDP sia in termini di scelta terapeutica (Ig IV, Ig Sc, altri farmaci immunomodulanti sia in termini di frequenza dei trattamenti e posologia al fine di evitare fenomeni di “over- o under-

treatment”.

Il nostro studio propone per la prima volta l'utilizzo di tecnologie digitali tipo sensori di movimento in pazienti affetti da CIDP quale metodo di misurazione dell'efficacia terapeutica e quale misura di outcome clinico.

Tali presidi tecnologici permettono di intercettare anche minimi cambiamenti nella motilità fine e grossolana e potenzialmente rappresentano una innovativa metodica per misurare l'efficacia terapeutica e ottimizzare la gestione clinico-terapeutica dei pazienti secondo esigenze individuali.

I sensori di movimento sono dei devices indossabili che , attraverso l'utilizzo di un'accelerometro permettono di valutare il movimento in tutte le componenti dello spazio derivando parametri quali velocità, accelerazione e variabilità del movimento.

Tali sensori sono già stati utilizzati nello studio di altre malattie neurologiche quali la Malattia di Parkinson o altri parkinsonismi atipici, permettendo un assessment più completo, preciso e persino home-based dei pazienti (31-32)

Al fine di meglio definire l'utilità delle misure cliniche effettuate mediante sensori di movimento, proponiamo, inoltre, la valutazione seriata di biomarkers potenzialmente associabili all'attività di malattia (citochine infiammatorie e neurofilamenti) allo scopo di effettuare specifiche correlazioni clinico-biologiche (i biomarcatori verranno correlati con le misurazioni effettuate tramite sensori, al fine di valutarne il grado di concordanza e contribuire alla validazione della nuova misura di outcome).

## **Obiettivi**

Obiettivi primari:

- Validazione dell'utilizzo di sensori di movimento quale misura di outcome clinico e della risposta terapeutica in pazienti affetti da CIDP

Obiettivi secondari:

- Comparare l'andamento clinico dei pazienti in terapia con Immunoglobuline IV rispetto a pazienti con Immunoglobuline SC
- Correlare la valutazione clinica della risposta alla terapia con la valutazione mediante sensori di movimento e con i biomarkers serici di infiammazione
- Valutare la stabilità posturale tramite sensori di movimento in pazienti affetti da CIDP pre- e post-trattamento con Ig
- Valutare le caratteristiche della marcia tramite sensori di movimento in pazienti affetti da CIDP pre- e post-trattamento con Ig
- Valutare la motilità fine delle dita e il tremore posturale tramite Q-motor in pazienti affetti da CIDP pre- e post-trattamento con Ig

## **Metodi**

In questo studio, saranno reclutati 20 pazienti affetti da CIDP seguiti presso U.O. Neurologia degli Spedali Civili di Brescia e presso il Centro Clinico NeMO-Brescia per le Malattie Neuromuscolari.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi di CIDP tipica o variante secondo i criteri European Joint Task del 2021;
- Età superiore o uguale a 18 anni;
- Capacità di deambulare (INCAT leg < o uguale a 2)
- Capacità di comprendere le modalità dello studio e fornire consenso informato alle procedure.

Criteri di esclusione:

- Diagnosi di CIDP possibile in assenza di criteri di supporto secondo le linee guida European Joint Task del 2021;

- Diagnosi di CISP o riscontro di anticorpi nodali o paranodali;
- Altra causa di polineuropatia con impatto clinico medio-severo sul paziente;
- Evidenza di mielopatia o demielinizzazione centrale;
- Età inferiore a 18 anni;
- Severa compromissione della marcia con necessità di utilizzo di singolo o doppio appoggio
- Incapacità di comprendere le modalità dello studio e fornire consenso informato alle procedure.

I pazienti inclusi nello studio saranno soggetti treatment-responder alla terapia con Ig IV o SC, idealmente con rapporto 1:1. Il protocollo di somministrazione delle Ig IV prevede una posologia di 2gr/kg suddivisa in 5 giorni, mentre per i pazienti in trattamento di mantenimento con Ig SC è prevista una somministrazione settimanale o bisettimanale.

La durata totale dello studio sarà di circa 15 mesi con una fase di reclutamento di circa 9 mesi e un follow-up minimo di 6 mesi.

Lo studio non prevede l'utilizzo di manovre invasive. Eventuali reazioni avverse segnalate in fase di studio saranno registrate come da Good Clinical Practice.

Lo studio si delinea come prospettico, multicentrico, no-profit e non-farmacologico.

Alla valutazione di screening, verranno raccolte le seguenti informazioni cliniche:

- Dati demografici;
- Anamnesi familiare;
- Dati di storia clinica (data di esordio, sito d'esordio, sintomi sensitivi/motori, data e tipologia di diagnosi di CIDP);
- Documentazione relativa alla storia anamnestica non-CIDP correlata ed eventuali trattamenti pregressi o concomitanti al trattamento in corso per CIDP;
- Trattamenti eseguiti in precedenza e in atto per CIDP con relativa risposta clinica;
- Se disponibili, esami ematici recenti inclusi emocromo con formula, VES, PCR;
- Se disponibili, risultato del dosaggio di anticorpi anti-gangliosidi in fase di diagnosi di malattia;
- Se disponibili, esame chimico-fisico di liquor cefalorachidiano per valutazione di dissociazione albumino-citologica;
- Precedenti reperti elettroencefalografici;
- Dati di imaging (RM rachide in toto, ecografia di nervo, studio dei plessi lombare/brachiale con neurografia);

In caso di paziente idoneo allo studio, ogni valutazione includerà:

1. Esecuzione di prelievo ematico per dosaggio citochine infiammatorie (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, KC, TNF $\alpha$ ) e neurofilamenti;
2. Valutazione di impairment motorio tramite dinamometro. Le misurazioni includeranno: abduzione delle braccia, flessione-estensione dell'avambraccio, flessione dorsale del carpo, flessione della coscia sul bacino, flessione-estensione della gamba, flessione dorsale del piede. Tali misurazioni saranno effettuate bilateralmente e saranno raccolti almeno 2 record, che non differiscano tra di loro più del 15%. Il valore finale riportato sarà la media di due valori;
3. Applicazione dei sensori di movimento. Permette di immagazzinare dati con registrazioni inferiori a 10 minuti (1 minuto di preparazione, 1 minuto di calibrazione e 1-8 minuti di immagazzinamento dati), tramite tre sensori inerziali mobili (dimensioni: 60 x 15 x 35 mm) ed un software di analisi.

I sensori sono applicati ai piedi bilateralmente, tramite calzari con sensore posizionato a livello dell'astragalo circa, e al tronco, tramite cintura sulla linea delle creste iliache con sensore posizionato lungo la linea mediana. Ogni sensore inerziale è composto da un accelerometro a 3 assi ( $\pm 16$  g) per la rilevazione dell'accelerazione lineare, da un giroscopio a 3 assi ( $\pm 2000$  °/s) per la rilevazione della velocità angolare ed un magnetometro a 3 assi ( $\pm 1.3$  Gs) per la rilevazione del campo magnetico terrestre. Il sistema, inoltre, comprende un tablet come

interfaccia per la selezione del test motorio da eseguire ed il calcolo del tempo impiegato dal paziente per svolgere ogni test. Il protocollo motorio è composto di due parti: Short Physical Performance Battery (SPPB) e una serie di test motori volti a valutare la stabilità posturale e marcia nel suo complesso. Questi ultimi sono:

- Alzarsi dalla sedia senza l'aiuto delle mani;
  - Stazione eretta a base allargata ad occhi aperti;
  - Stazione eretta a base allargata ad occhi chiusi;
  - Posizione di Romberg ad occhi aperti;
  - Posizione di Romberg ad occhi chiusi;
  - Timed up and go (TUG) lento eseguito prima con partenza piede destro e poi sinistro;
  - TUG veloce eseguito prima con partenza piede destro e poi sinistro;
  - Marcia ad occhi chiusi per 5 metri;
  - Marcia a passo normale per 20 metri;
  - Marcia a passo veloce per 20 metri.
4. Esecuzione di Q-motor test per la motilità fine degli arti superiori: finger-tapping, disegno spirale di Archimede, valutazione del tremore posturale. Il Q-motor è una piattaforma dotata di sensori di trasduzione di segnale su cui il paziente esegue una serie di esercizi ed è in grado di valutare sia la velocità con cui quest'ultimi vengono eseguiti che la regolarità del movimento;
  5. Misura di "grip strength" effettuata con vigorimetro di Martin (3 misurazioni per arto superiore, con valore finale medio)
  6. Esecuzione di batteria di scale cliniche tra le quali:
    - Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Disability Score (INCAT)
    - INCAT sensory sub-score (ISS)
    - Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale - (I-RODS)
    - Tinetti
    - Conley scale
    - Questionario Quality of life
    - Short Form Health Survey (SF)-36

La valutazione T0 sarà effettuata il giorno prima o il giorno stesso dell'infusione di Ig.

Per quanto riguarda i pazienti in trattamento con Ig IV, verrà preso come riferimento il più lungo intervallo disponibile tra due cicli di trattamento prima di una relapse di malattia o severo deterioramento nella storia clinica del paziente.

La tempistica delle valutazioni successive sarà definita sulla base dei percentili calcolati con riferimento a tale intervallo (0-25%-50%-75%-100%), dove il 100% viene considerato il giorno prima della somministrazione del successivo ciclo terapeutico con Ig IV.

La tempistica delle valutazioni dei pazienti in terapia con Immunoglobuline sottocute verrà effettuata a cadenza standardizzata ogni 21 giorni circa (+/- 3 gg) per un totale di 5 valutazioni.

Prof. Alessandro Padovani, Prof. Massimiliano Filosto, Dott. Andrea Pilotto e la Dott.ssa beatrice Labella hanno contribuito alla concezione ed alla stesura del progetto.

### **Risultati attesi**

Sulla base delle premesse, ci attendiamo di dimostrare come l'utilizzo dei sensori di movimento permetta di evidenziare modificazioni cliniche con maggiore sensibilità e specificità rispetto alle usuali scale cliniche. Ci attendiamo, inoltre, di dimostrare come la precisa identificazione di tali modificazioni permetta di cogliere in maniera più puntuale la risposta individuale alla terapia e fornisca informazioni al clinico per prescrivere una terapia personalizzata più efficace in termini di dosaggio, tempistica, durata e intervalli di somministrazione.

In ultimo, ci attendiamo di dimostrare la presenza o meno di una correlazione tra le scale cliniche standard, i sensori di movimento e i possibili biomarkers di malattia.

In particolare, ci attendiamo di osservare una maggiore stabilità clinica nei pazienti in trattamento con immunoglobuline sottocute e di evidenziare un declino delle performance motorie misurate attraverso i

sensori di movimento nei pazienti in terapia con Ig EV a partire dalla misurazione effettuata al 50° percentile. Diversamente, ci aspettiamo che le scale di outcome classiche (INCAT, ISS, RODS) rimangano sostanzialmente sovrapponibili nonostante un soggettivo peggioramento riferito dal paziente e un deterioramento oggettivo delle performance motorie misurate con i sensori.

Se i risultati dovessero confermare le nostre aspettative, saremmo in grado di dimostrare come i sensori di movimento siano una misura di outcome più sensibile delle scale valutative utilizzate fino ad oggi. Ciò ci permetterà di modificare il regime di somministrazione in atto calibrandolo sulle esigenze di ogni singolo paziente e di proporre alla comunità scientifica internazionale i sensori di movimento come misura di outcome primario per futuri trials clinici aumentandone la possibilità di successo.

## References

1. Vallat J-M, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 402-12
2. Nobile-Orazio E. Chronic Inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Where we are, where we should go. *J Peripher Nerv Syst.* 2014; 19 :2-13
3. Lunn MPT, Manji H, Choudhary PP, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66: 677-680
4. Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in south-east England. *Eur J Neurol.* 2014; 21: 28-33
5. Chiò A, Cocito D, Bottacchi E et al Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78: 1349-53
6. Hughes RAC, Allen D, Makowska A, Gregson NA. Pathogenesis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2006; 11: 30-46
7. Mathey EK, Park SB, Hughes RA, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86: 973-85
8. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2021; 26: 242-268
9. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F on behalf of the Italian CIDP Database study group, et al Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *Journal Neurol, Neurosurg Psychiatry.* 2019; 90:125-132
10. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119: 1055–66
11. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol.* 1982; 11: 136–41
12. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 136–44
13. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 493-502
14. Vermeulen M. van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Jennekens FGI, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56: 36-9

15. Van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, Mulder PGH, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol.* 1991; 48: 217-20
16. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA; ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 136-44
17. Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M, Venance SL, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin response in treatment-naïve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86: 1331-6
18. Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W et al; PRIMA study investigators. Efficacy and safety of Privigen(®) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst.* 2013; 18: 130-40
19. Morales-Ruiz V, Juárez-Vaquera VH, Rosetti-Sciutto M, Sánchez-Muñoz F, Adalid-Peralta L. Efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Literature systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022; 21: 103019
20. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86: 729-34
21. Querol L, Crabtree M, Herepath M, Priedane E, Viejo Viejo I, Agush S, Sommerer P. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol.* 2021; 268: 3706-3716
22. Van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 35-46
23. Goyal NA, Karam C, Sheikh KA, Dimachkie MM. Subcutaneous immunoglobulin treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2021; 64: 243-254
24. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, et al Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol.* 2017; 24: 412-418
25. Allen JA, Pasnoor M, Dimachkie MM, et al. Quantifying Treatment-Related Fluctuations in CIDP: Results of the GRIPPER Study. *Neurology.* 2021; 96: e1876-e1886
26. Breiner A, Barnett C, Bril V. INCAT disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve.* 2014; 50: 164-9
27. Allen J A, Eftimov F, Querol L. Outcome measures and biomarkers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from research to clinical practice. *Expert Rev Neurother.* 2021; 21: 805-816
28. Lewis RA, Cornblath DR, Hartung HP, S etAl. Placebo effect in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: The PATH study and a systematic review. *J Peripher Nerv Syst* 2020; 25: 230-237
29. Hayashi T, Nukui T, Piao JL et al. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav.* 2021; 11: e02084
30. Rentzos M, Angeli AV, Rombos A et al. Proinflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid of CIDP patients. *Neurol Res.* 2012; 34: 842-6
31. Maetzler W, Pilotto A. Digital assessment at home - mPower against Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2021 Nov;17(11):661-662. doi: 10.1038/s41582-021-00567-9. PMID: 34611337.
32. Maetzler W, Pilotto A. Digital assessment at home - mPower against Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2021 Nov;17(11):661-662. doi: 10.1038/s41582-021-00567-9. PMID: 34611337.